

縁取り空胞をともなう遠位型ミオパチー (GNE ミオパチー) に 対するシアル酸補充療法

西野 一三 野口 悟

(臨床神経 2012;52:1210-1212)

Key words: 縁取り空胞をともなう遠位型ミオパチー, 遺伝性封入体ミオパチー, GNEミオパチー, 縁取り空胞, シアル酸

本邦で世界に先駆けてみいだされた縁取り空胞をともなう遠位型ミオパチー (distal myopathy with rimmed vacuoles)¹⁾ は、歴史的経緯から欧米では、quadriceps sparing myopathy²⁾ や遺伝性封入体ミオパチー (hereditary inclusion body myopathy; hIBM)³⁾ などの名前で呼ばれることが多い。最近では、疾患名を統一すべく、後に述べる原因遺伝子名に基づき GNE ミオパチーと呼ぶことが提唱されつつある。常染色体劣性遺伝病で、男女ともに侵される¹⁾。一般に発症年齢は15歳から40歳である。前脛骨筋、頸部屈筋群、傍脊柱筋、大腿後面の膝屈筋群も侵されやすいが、比較的後期まで大腿四頭筋が保たれる。発症からおよそ10年で歩行不能となるが、患者により重症度や進行速度にかなり差がみられる。筋病理学的には、縁取り空胞 (rimmed vacuole) の出現と、核内および細胞質内の直径15~20 nmの管状線維性封入体 (tubulofilamentous inclusion) が特徴である¹⁾。ただし、縁取り空胞にも管状線維性封入体にも疾患特性はない。また、β-アミロイドやリン酸化タウ蛋白質もみとめる^{1)~3)5)}。ユビキチン・プロテアソーム系の活性化やアポトーシスなど様々な変性のプロセスも存在する。

GNE ミオパチーは、シアル酸生成にかかわる UDP-N-アセチルグルコサミン2-エピメラーゼ (UDP-GlcNAc 2-epimerase; GNE) と N-アセチルマンノサミン・キナーゼ (ManNAc kinase) の2つの酵素活性を持つ蛋白質をコードする GNE 遺伝子の劣性変異を原因とする⁴⁾⁵⁾。みいだされる大半の変異がミスセンス変異である。日本人では、p.V572L と p.D176V の変異が多く、それぞれ患者アレルの約50%と20%を占める⁷⁾。ユダヤ人患者では、大半の患者が p.M712T を有している⁴⁾。これ以外にも世界各地から、多くの共通変異がみいだされてきている。国立精神・神経医療研究センターでおこなっている筋病理診断サービスでの検体数に基づく推計からは、本邦患者数は150~400人程度と考えられる。

GNE ミオパチーでは GNE 酵素活性低下によりシアル酸合成量が減少し、細胞表面などの糖脂質および糖蛋白質上のオリゴ糖の末端への取り込み (シアリル化) が減少している⁶⁾。

GNE 代謝産物 N-アセチルマンノサミン (ManNAc) やシアル酸生成最終産物 N-アセチルノイラミン酸 (NeuAc) を患者培養細胞に投与すると、線維芽細胞、骨格筋細胞のいずれにおいても、正常レベルまで細胞内シアル酸量が回復する⁶⁾。このことは、もし、低シアリル化がミオパチーの原因であるならば、すでに *in vitro* で治療できていることを意味している。

GNE 遺伝子をノックアウトさせたマウス *Gne*^{-/-} は胎生致死である。われわれは GNE トランスジェニックマウス (hGNED176V-Tg) を作製し、*Gne*^{-/-} のヘテロ接合体マウス (*Gne*^{+/-}) を掛け合わせて、内在性のマウス *Gne* を欠き p.D176V 変異を有するヒト GNE のみを発現する DMRV マウス (*Gne*^{-/-} hGNED176V-Tg) を作製したところ、臨床的・病理学的・生化学的に、ヒト患者における表現型を良好に再現した⁷⁾。具体的には、生下時にはとくに異常をみとめないものの、20週齢以降より筋力低下と筋萎縮、運動能力低下を示した^{7)~9)}。また、CK 値も軽度上昇していた。30週齢からは、骨格筋内 β-アミロイド沈着、40週齢以降より縁取り空胞、リン酸化タウをみとめるとともに、筋萎縮と筋力低下はさらに進行した。シアル酸は血中ならびに脳を除くすべての組織で著減していた。

作製したモデルマウスに対して、離乳時より ManNAc を3種類の投与量 (低用量 20mg/kg/日、中用量 200mg/kg/日、高用量 2,000mg/kg/日) で飲水に混ぜ、連続投与したところ、いずれの用量においても、50週齢を越えても、運動能力低下、筋萎縮、筋力低下、縁取り空胞形成、β-アミロイド沈着、リン酸化タウ、高CK血症などの所見をいずれもみとめず、ほぼ完全にミオパチー発症を抑制できた¹⁰⁾。更に、NeuAc ならびにシアリル乳糖を低用量 20mg/kg/日にて飲水投与したところ、NeuAc、シアリル乳糖においても同様に、ほぼ完全にミオパチーを抑制できた¹⁰⁾。骨格筋内のシアル酸は正常の70%程度にまで回復していた。以上の結果は、GNE ミオパチーはシアル酸欠乏症であること、外部から GNE 代謝産物を投与することでミオパチーを予防できることを示している⁹⁾¹⁰⁾。

この結果を受け、2010年11月より東北大学神経内科・青

木正志教授をリーダーとするチームにより、シアル酸製剤の薬物動態を探る第I相試験が6名の患者を対象として、医師主導型治験の形でおこなわれ、2011年6月末までに予定された試験は無事終了した (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT 01236898)。最大で、一日2,400mgが5日間投与されたが、有害事象はみとめられなかった。米国では、2011年9月から2012年4月まで、シアル酸徐放剤をもちいた第I相試験が企業主導で実施された (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT 01359319)。本試験においては、最大、一日6,000mgが7日間投与された。2012年8月現在まだ正式な結果報告はなされていないものとともに大きな有害事象の報告はなく、すでに第II相試験の参加患者募集が開始されており (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01517880)、実用化に向けた歩みを順調に進めている。

シアル酸は日常的に食事から摂取しているものであり、比較的安全と予想される。さらに理論的根拠が明確である。このような治療法であっても、GNE ミオパチーのような“超”希少疾病で第I相試験にたどり着くのは容易ではなかった。一方、理論的に根本的な治療が成功しても、進行期の患者において、失われた骨格筋が元に戻ることは期待しがたい。したがって、より強力なシアル酸増強法に加えて、病態に基づくアドオン療法の開発が求められる。また、治療効果判定に当たっては、自然歴との対比によって、筋力低下・筋萎縮の進行を緩和した度合いを明示できる評価指標を確立することが求められる。このような要請から、自然歴を確立すべくGNE ミオパチー患者の登録システムが始動しており (<http://remudy.jp/dmrv/index.html>)、1人でも多くの患者の参加が望まれている。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Nonaka I, Sunohara N, Ishiura S, et al. Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation. *J Neurol Sci* 1981;51:141-155.
- 2) Argov Z, Yarom R. 'Rimmed vacuole myopathy' sparing

the quadriceps. A unique disorder in Iranian Jews. *J Neurol Sci* 1984;64:33-43.

- 3) Askanas V, Engel WK. Sporadic inclusion-body myositis and hereditary inclusion-body myopathies: current concepts of diagnosis and pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:530-542.
- 4) Eisenberg I, Avidan N, Potikha T, et al. The UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase / N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. *Nat Genet* 2001;29:83-87.
- 5) Nishino I, Noguchi S, Murayama K, et al. Distal myopathy with rimmed vacuoles is allelic to hereditary inclusion body myopathy. *Neurology* 2002;59:1689-1693.
- 6) Noguchi S, Keira Y, Murayama K, et al. Reduction of UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase / N-acetylmannosamine kinase activity and sialylation in distal myopathy with rimmed vacuoles. *J Biol Chem* 2004;279:11402-11407.
- 7) Malicdan MC, Noguchi S, Nonaka I, et al. A Gne knockout mouse expressing human GNE D176V mutation develops features similar to distal myopathy with rimmed vacuoles or hereditary inclusion body myopathy. *Hum Mol Genet* 2007;16:2669-2682.
- 8) Malicdan MC, Noguchi S, Hayashi YK, et al. Muscle weakness correlates with muscle atrophy and precedes the development of inclusion body or rimmed vacuoles in the mouse model of DMRV / hIBM. *Physiol Genomics* 2008;35:106-115.
- 9) Malicdan MC, Noguchi S, Nishino I. Recent advances in distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV) or hIBM: treatment perspectives. *Curr Opin Neurol* 2008;21:596-600.
- 10) Malicdan MC, Noguchi S, Hayashi YK, et al. Prophylactic treatment with sialic acid metabolites precludes the development of the myopathic phenotype in the DMRV-hIBM mouse model. *Nat Med* 2009;15:690-695.

Abstract**Sialic acid supplementation therapy for distal myopathy with rimmed vacuoles (GNE myopathy)**

Ichizo Nishino, M.D., Ph.D. and Satoru Noguchi, M.D.

Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience,

National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

Department of Clinical Development, Translational Medical Center, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

Distal myopathy with rimmed vacuoles or hereditary inclusion body myopathy, for which new nomenclature "GNE myopathy" is now proposed, is an autosomal recessive disease that preferentially affects tibialis anterior and hamstrings muscles in young adults. The disease is caused by mutations, mostly missense, in *GNE* gene that encodes a protein with two enzymatic activities in sialic acid biosynthetic pathway: UDP-GlcNAc 2-epimerase and ManNAc kinase. Accordingly, sialic acid production is reduced in patients' cells and cells are hyposialylated. This hyposialylation status can be recovered by simply giving sialic acid. Furthermore, myopathic manifestations were virtually completely suppressed by oral administration of sialic acid in our model mice. Similar efficacy was seen also by ManNAc, precursor of sialic acid, or sialyllactose, a conjugate form of sialic acid. Based upon these *in vitro* and *in vivo* results, phase I clinical trial for sialic acid supplementation therapy for human patients was performed in October 2010-June 2011 in Japan and in September 2011-April 2012 in the US, the latter using slow release tablets of sialic acid. Natural history of the patients needs to be established for precise evaluation of the efficacy in the near future phase II clinical trial.

(Clin Neurol 2012;52:1210-1212)

Key words: distal myopathy with rimmed vacuoles, hereditary inclusion body myopathy, GNE myopathy, rimmed vacuole, sialic acid
